

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

TB merupakan penyakit menular disebabkan oleh infeksi *mycobacterium tuberculosis*, yang ditransmisikan secara inhalasi berupa *droplet*. TB utamanya menyerang paru-paru, tetapi dapat juga menyerang organ lainnya dalam tubuh. Proses selanjutnya setelah penularan, bakteri ini ditangkap oleh makrofag tetapi kuman TB dapat menghindari sistem imun lokal tersebut dan menetap tinggal di dalam tubuh dengan jangka waktu yang lama tanpa menimbulkan gejala sakit (Jnawali & Ryoo, 2013). Infeksi TB sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dengan insiden tinggi terutama pada daerah-daerah di Asia Tenggara, diperkirakan juga TB resistan akan menjadi masalah yang terus berkembang dan mengancam kesehatan masyarakat di seluruh dunia (Asri, 2014). Ada lima kategori TB resistan, yaitu:

1. *Monoresistance*, resistan terhadap salah satu OAT, misalnya resistan H.
2. *Polyresistance*, resistan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi H dan R, misalnya resistan HE, RE, HES, atau RES.
3. TB MDR, resistan terhadap H dan R, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistan HR, HRE, HRES.
4. TB XDR yakni, TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua.

5. TB RR, Resistan terhadap R (Monoresistan, Poliresistan, TB MDR, TB XDR) yang terdeteksi menggunakan metode *phenotype* atau *genotype* dengan atau tanpa resisten OAT lainnya (Kemenkes RI, 2014).

Pada dasarnya, terduga TB resisten obat adalah pasien yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih kriteria dibawah ini yaitu:

1. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2
2. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
3. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
4. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
5. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
6. Pasien TB kasus kambuh
7. Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat)
8. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB MDR
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan *GeneXpert*) (Kemenkes RI, 2014).

2.2 Pengobatan TB

World Health Organization (WHO) merekomendasikan obat kombinasi dosis tetap (KDT) untuk mengurangi risiko terjadinya TB resisten obat akibat monoterapi. Pasien yang menerima OAT tiga kali seminggu memiliki angka resistansi obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang menerima pengobatan

harian (Kemenkes RI, 2013). OAT dapat digolongkan menjadi lima golongan seperti di bawah ini (Kemenkes RI, 2014).

Tabel 2.1 Penggolongan OAT

Golongan	Jenis	Obat
Golongan-1	Obat Lini Pertama	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid (H) • Rifampisin (R) • Pirazinamid (Z) • Etambutol (E) • Streptomisin (S)
Golongan-2	Obat suntik lini kedua	<ul style="list-style-type: none"> • Kanamisin (Km) • Amikasin (Am) • Kapreomisin (Cm)
Golongan-3	Golongan fruoelokuinolon	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloksasin (Lfx) • Moksifloksasin (Mfx) • Oflofloksasin (Ofx)
Golongan-4	Obat bakteriostatik lini kedua	<ul style="list-style-type: none"> • Etionamid (Eto) • Protionamid (Pto) • Sikloserin (Cs) • Tetrizidon (Trd) • Para amino salisilat (PAS)
Golongan-5	Obat yang belum terbukti efikasinya dan belum direkomendasikan oleh WHO untuk pengobatan standar TB RR/TB MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimin (Cfz) • Linezolid (Lzd) • Amoksilin / Asam Klavulanat (Amx/Clz) • Klaritomisin (Clr) • Imipenem (Ipm)

(Kemenkes RI, 2014).

WHO merekomendasikan pengobatan dengan paduan harian sepanjang periode pengobatan OAT (2RHZE (2 bulan pertama RHZE) / 4RH (dilanjutkan 4 bulan berikutnya RH)) pada pasien dengan TB paru kasus baru dengan alternatif paduan 2RHZE / 4R3H3 (dilanjutkan selama 4 bulan H dan R tiap 3 kali dalam seminggu) yang harus disertai pengawasan ketat secara langsung oleh pengawas menelan obat (PMO).

Respons terhadap terapi pada pasien TB paru harus dimonitor dengan pemeriksaan dahak mikroskopik berkala (dua spesimen) waktu fase intensif selesai (dua bulan). Periksa apusan darah pada akhir fase intensif jika apus dahak positif, apus dahak harus diperiksa kembali pada akhir bulan ketiga, kelima, dan

akhir pengobatan, jika hasil biakan positif, maka uji resistansi terhadap HR harus dilakukan. Apusan dahak Basil Tahan Asam (BTA) Semua kasus TB dengan konfirmasi bakteriologis dan klinis harus ditempatkan dalam kelompok hasil pengobatan seperti pada tabel, kecuali TB RR atau TB resisten obat ganda, yang ditempatkan dalam kelompok paduan obat lini kedua (Kemenkes RI, 2013).

Tabel 2.2 Definisi hasil pengobatan

Hasil	Definisi
Sembuh	Pasien TB paru dengan BTA positif pada awal pengobatan dan BTA negatif pada akhir pengobatan.
Pengobatan lengkap	Pasien TB yang menyelesaikan Pengobatan tetapi tidak memiliki bukti yang menunjukkan BTA negatif pada akhir pengobatan.
Pengobatan gagal	Pasien TB dengan BTA positif pada bulan kelima atau setelahnya selama pengobatan. Termasuk juga pasien dengan strain kuman resisten obat yang didapatkan selama pengobatan.
Meninggal	Pasien TB yang meninggal dengan alasan apapun sebelum dan selama pengobatan.
Putus obat (pada revisi WHO 2013 definisi ini direvisi menjadi “tidak dapat dilacak”)	Pasien TB yang tidak memulai pengobatan atau menghentikan Pengobatan selama 2 bulan berturut-turut atau lebih.
Dipindahkan (pada revisi WHO 2013 definisi ini direvisi menjadi “tidak dapat dievaluasi”)	Pasien yang dipindahkan ke rekam medis atau pelaporan lain dan hasil pengobatannya tidak diketahui.
Pengobatan sukses	Jumlah pasien TB dengan status hasil pengobatan sembuh dan lengkap.

(Kemenkes RI, 2013)

Efek tidak diinginkan OAT dapat diklasifikasikan mayor dan minor. Pasien yang mengalami efek samping OAT minor sebaiknya melanjutkan pengobatan dan diberikan terapi simptomatik. Pada pasien yang mengalami efek samping mayor maka paduan OAT atau OAT penyebab sebaiknya dihentikan pemberiannya (Kemenkes RI, 2013).

Tabel 2.3 Efek mayor dan minor OAT

Efek yang tidak diinginkan (ETD)	Kemungkinan penyebab obat	Pengobatan
Minor		Lanjutkan OAT, cek dosis OAT.

Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, rifampisin, isoniazid	Minum OAT dengan sedikit makanan atau minum OAT sebelum tidur, disarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air, Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah berkepanjangan atau terdapat tanda-tanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera.
Nyeri sendi	isoniazid	Dapat diberikan aspirin atau obat antiinflamasi nonsteroid, atau parasetamol
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	isoniazid	Atasi dengan pemberian piridoksin 50-75 mg/kg/hari
Rasa mengantuk	Isoniazid	Berikan OAT sebelum tidur
Air kemih berwarna merah	Rifampisin	Mengedukasi pasien sebelum minum obat, bahwa hal ini normal
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian rifampisin intermiten	Ubahlah pemberian rifampisin intermiten menjadi setiap hari
Efek yang tidak diinginkan (ETD)	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
Mayor		<i>Hentikan obat penyebab dan rujuk kepada dokter ahli segera</i>
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Streptomisin, isoniazid, rifampisin, pirazinamid	Hentikan OAT
Tuli	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Pusing (vertigo dan nistagmus)	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Jaundis (penyebab lain disingkirkan)	Isoniazid, pirazinamid, rifampisin	Hentikan OAT
Bingung (curigai gagal hati akut terinduksi obat bila disertai jaundis)	Sebagian besar OAT	Hentikan OAT
Gangguan penglihatan (singkirkan penyebab lain)	Etambutol	Hentikan etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut	Streptomisin	Hentikan streptomisin

(Kemenkes RI, 2013)

2.3 Regimen OAT MDR

Pasien TB MDR diobati dengan paduan obat yakni, minimal 6 bulan fase intensif dengan paduan obat pirazinamid, etambutol, kanamisin, levofloksasin, etionamid, sikloserin dan dilanjutkan 18 bulan fase lanjutan dengan paduan obat pirazinamid, etambutol, levofloksasin, etionamid, sikloserin (6Z-(E)-Kn-Lfx-Eto-Cs / 18Z-(E)-Lfx-Eto-Cs) (Kemenkes RI, 2013). Lama pengobatan adalah kurang lebih 18 bulan setelah terjadi konversi biakan, dengan dibagi dua tahap awal dan tahap lanjutan, dimana pada tahap awal diberikan obat suntikan sekurang-kurangnya selama 6 bulan, 5 hari setiap minggu disertai obat per-oral setiap hari atau tujuh hari setiap minggu. Pada tahap lanjutan, pemberian suntikan dihentikan dan pemberian obat per-oral adalah 6 hari setiap minggu selama 12 bulan, dengan 1 bulan sama dengan 28 hari (Kemenkes RI, 2014).

Pada regimen OAT TB-MDR perlu dilakukan pemantauan terhadap efek samping karena pada regimen ini terdapat OAT lini kedua yang memiliki efek samping lebih banyak dibanding OAT lini pertama (Kemenkes RI, 2014). Sekitar 10% dari semua reaksi buruk suatu obat selalu melibatkan hati. Sudah tidak mengherankan lagi, mengingat bahwa hepar memiliki peran utama yang berkaitan dengan metabolisme, konjugasi dan eliminasi dari zat-zat toksik dari tubuh (Cross, 2013).

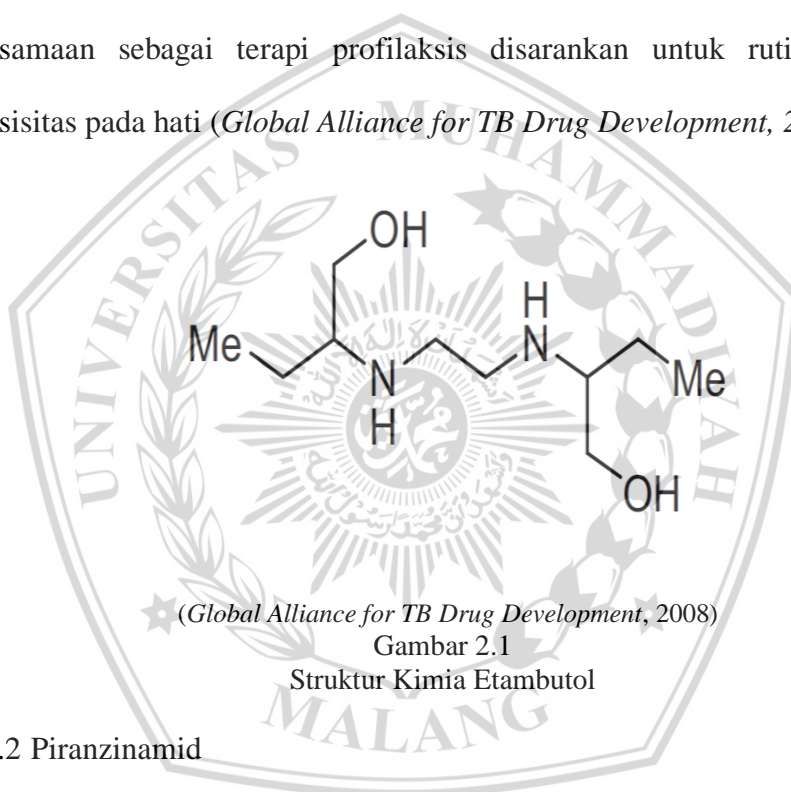
2.3.1 Etambutol

Etambutol ($C_{10}H_{24}N_2O_2$, 2,2'-(1,2-Ethanediyldiimino)bis-1-butanol) adalah OAT lini pertama yang memiliki peran pada pengobatan TB MDR. Etambutol memiliki peran penting sebagai obat antimikroba yang dapat meningkatkan efek obat lainnya (contohnya rifampisin, kuinolon, aminoglikosida) yang

diberikan bersamaan dengannya. Obat ini memiliki efek bakteriostatik yang aktif berpengaruh pada pertumbuhan kuman sehingga kuman tidak dapat melakukan replikasi (Jnawali & Ryoo, 2013). Mekanisme kerja etambutol adalah dengan mengganggu biosintesis *arabinogalactan*, yaitu polisakarida utama pada dinding sel *micobacterium*. Dengan cara inhibisi enzim *arabinosyl transferase* yang sudah terenkripsi/dikodekan dalam gen *embB* untuk menengahi polimerisasi *arabinose* menjadi *arabinogalactan*. Resistansi in vitro pada etambutol mungkin karena mutasi gen *embB*. Setelah pemberian etambutol oral, 75-80% dosis diserap, dan mencapai tingkat puncak dalam 2-4 jam dengan waktu paruh dalam serum 3-4 jam dan bisa sampai 10 jam pada pasien dengan gagal ginjal parah. 20-30% bagian dari obat mengikat protein plasma lalu didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, tetapi tidak sampai CSF apalagi sampai menembus meningen yang sehat. Obat ini di metabolisme di hati dengan mekanisme utama oksidasi yang membentuk aldehida intermediat lalu akan dikonversi menjadi asam dikarboksilat. Sebagian besar (50-80%) obat akan diekskresikan dalam urin (8-15% diekskresikan sebagai metabolit) dan 20% dalam kotoran (Arbex, *et al*, 2010).

Pemberian tablet etambutol dengan sediaan oral (250mg atau 500mg) dengan dosis 15-25mg/kgBB selama 60 hari pertama lalu dosis diturunkan menjadi 15mg/kgBB dapat menimbulkan efek toksik yang minimal. Kurang dari 2% pasien mengalami penurunan penglihatan, ruam kulit dan demam. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati (Istiantoro & Setiabudy, 2011). Efek samping pada manusia yang paling sering akibat etambutol adalah neuropati

optik, dilaporkan dapat kembali normal dan ada yang dilaporkan kebutaan tidak dapat kembali, dilaporkan juga ada efek hepatotoksik. Pada dua belas kasus yang dialami pasien yang mendapat terapi profilaksis etambutol (23mg/kg) dan pirazinamid (17mg/kg) per hari dalam pertengahan 119 hari, tujuh dari sembilan belas didapatkan kadar enzim (ASL(*aspartate transaminase*) dan ALT(*alanine transaminase*)) pada hepar meningkat sehingga pengobatan dihentikan. Sehingga pada penggunaan dua obat ini secara bersamaan sebagai terapi profilaksis disarankan untuk rutin memonitor toksisitas pada hati (*Global Alliance for TB Drug Development, 2008*).



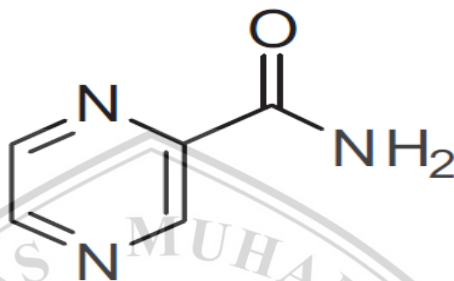
2.3.2 Pirazinamid

Pirazinamid ($C_5H_5N_3O$, *Pyrazinecarboxamide*) merupakan analog nikotinamid yang telah dibuat sintetiknya, bersifat tidak larut dalam air dan di dalam tubuh akan dihidrolisis oleh enzim *pyrazinamidase* menjadi *pyrazinoic acid* yang aktif sebagai tuberkulostatik. Pirazinamid, merupakan obat yang termasuk bakterisidal, tersedia dalam sediaan tablet 250mg dan 500mg, dosis sehari ialah 20-35 mg/kgBB (maksimum 3g) diberikan sekali atau beberapa kali. Bila dikonsumsi 3g perhari akan gejala penyakit hati 15%, dengan ikterus

pada 2-3% pasien dan kematian akibat nekrosis hati pada beberapa kasus (Istiantoro & Setiabudy, 2011). Pemberian pirazinamid juga memiliki efek hipersensitifitas dan gangguan gastrointestinal. Pirazinamid adalah obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan TB-MDR, Obat ini hanya aktif untuk *M. tuberculosis* pada keadaan yang asam (pH 5.5) (Jnawali & Ryoo, 2013).

Mekanisme kerja pirazinamid belum sepenuhnya dipahami. Diperkirakan bahwa Pirazinamid masuk ke dalam bakteri secara pasif, kemudian dari bentuk pasifnya dirubah menjadi bentuk aktifnya oleh *pyrazinamidase* menjadi *pyrazinoic acid*, yang kemudian mencapai konsentrasi yang tinggi di sitoplasma bakteri akibat dari sistem efluks yang tidak efisien. Terjadilah penumpukan jumlah *pyrazinoic acid* yang menyebabkan turunnya pH intrasel sehingga enzim *Fatty acid synthase I* menjadi nonaktif (enzim ini berfungsi dalam mekanisme utama dalam mensintesis asam lemak) dan berangsur-angsur mengganggu biosintesis *mycolic acid*. Resistansi terhadap pirazinamid adalah hasil dari adanya mutasi gen *pncA*, yang mengkode enzim *nicotinamidase* atau *pyrazinamidase* dan mencegah perubahannya menuju bentuk aktifnya. Pirazinamid dimetabolisme di hati, dan 70% obat diekskresikan dalam urin (3% dalam bentuk tidak dimetabolisme), terutama melalui filtrasi glomerulus. Waktu paruh pirazinamida adalah 9-10 jam tapi bisa selama 26 jam pada pasien dengan gagal ginjal jika dosisnya tidak disesuaikan. Pirazinamid melintasi sawar darah otak, konsentrasi obat dalam CSF mirip dengan plasma, dan merupakan obat yang termasuk hepatotoksik (Arbex, *et al*, 2010). Efek samping lain pirazinamid pada manusia dapat

berupa, *arthralgia*, *dysuria*, *anorexia*, mual, muntah, *anemia sideroblastic*, malaise, demam, dan *liver injury*. Penggunaan pirazinamid harus dihentikan jika didapatkan gejala yang mendukung adanya kerusakan hati dan atau *hiperucemia* yang disertai dengan *gout arthritis* (*Global Alliance for TB Drug Development*, 2008)



(*Global Alliance for TB Drug Development*, 2008)

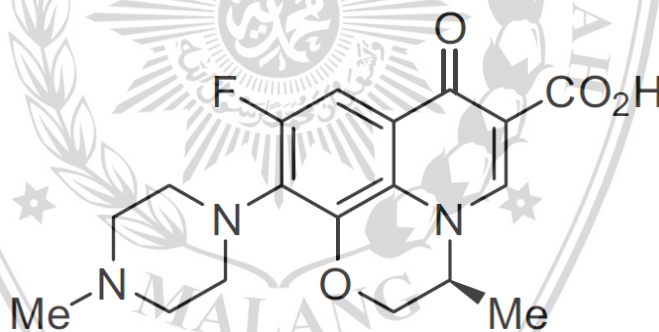
Gambar 2.2
Struktur kimia Pirazinamid

2.3.3 Golongan Fluorokuinolon

Golongan Fluorokuinolon Selain aktivitasnya terhadap bakteri gram positif dan negatif, golongan fluorokuinolon, (siprofloksasin, ofloksasin dan levofloksasin) terbukti memiliki aktivitas yang cukup baik terhadap bakteri tuberkulosis, sehingga digunakan sebagai OAT lini-kedua (*Global Alliance for TB Drug Development*, 2008). Target sel fluorokuinolon pada bakteri tuberkulosis adalah DNA *gyrase*, yang merupakan sebuah topoisomerase tipe 2 yang terdiri dari subunit a dan b yang dikodekan oleh *gyrA* dan *gyrB*. Mutasi dari *gyrA* dan *gyrB* menyebabkan resistansi obat fluorokuinolon. Fluorokuinolon memiliki efek samping yang tidak menentu, 0,5-10% dapat terjadi pada pasien dan biasanya berupa gangguan gastrointestinal, bercak merah, pusing dan lainnya (Jnawali & Ryoo, 2013). Terkadang juga berefek pada peningkatan ringan kadar *aminotransferase*, dan walaupun kerusakan hati

akut yang serius jarang terjadi, tetapi dilaporkan pernah terjadi pada beberapa orang (Paterson, *et al*, 2012).

Levofloksasin ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$, *9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid*), merupakan obat generasi kedua dari golongan kuinolon yang bersifat bakterisidal, diberikan dalam dosis 500 mg tablet, dengan *bioavailability* 85-95% dan di ekskresi melalui ginjal. Efek samping levofloksasin secara umum adalah reaksi hipersensitivitas, *tendon disorder* dan fototoksik (*Global Alliance for TB Drug Development*, 2008). Efek samping levofloksasin yang berpengaruh ke hepar memiliki insiden yang rendah, yakni satu kasus per lima juta resep. Kerusakan hepar yang terjadi dapat berupa *hepatocellular* dan hepatitis kolestasis (Andrade & Tulkens, 2011).



(*Global Alliance for TB Drug Development*, 2008)

Gambar 2.3

Struktur Kimia Levofloksasin

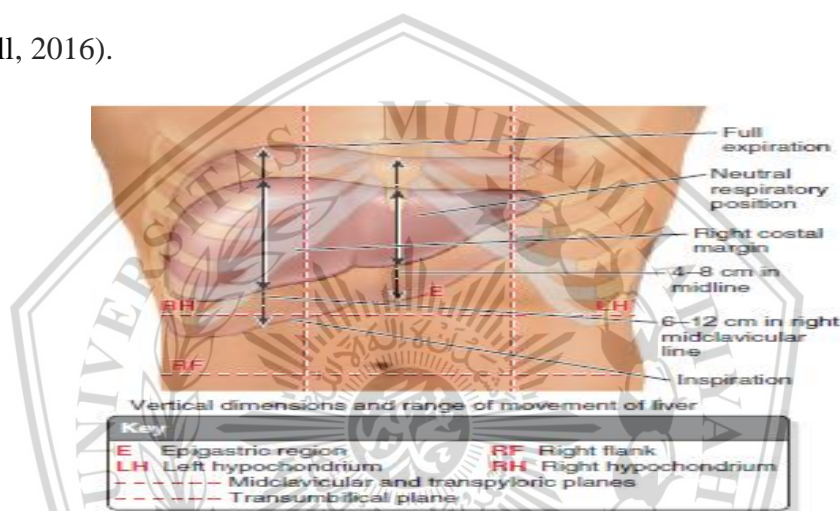
2.4 Hepar

2.4.1 Anatomi dan fisiologi

Hepar merupakan kelenjar terbesar dengan berat 1200-1800 g dan merupakan organ metabolik utama pada tubuh, Terletak intraperitoneal pada epigastrium kanan. Area nuda hepar menempel pada diaphragma dengan lobus

hepatis sinistra terletak pada epigastrium kiri sampai linea medioclavicularis di anterior gaster dan *Fundus vesicae biliaris* berproyeksi ke *linea medioclavicularis dextra* setinggi *costae IX* (Paulsen & Waschke, 2012).

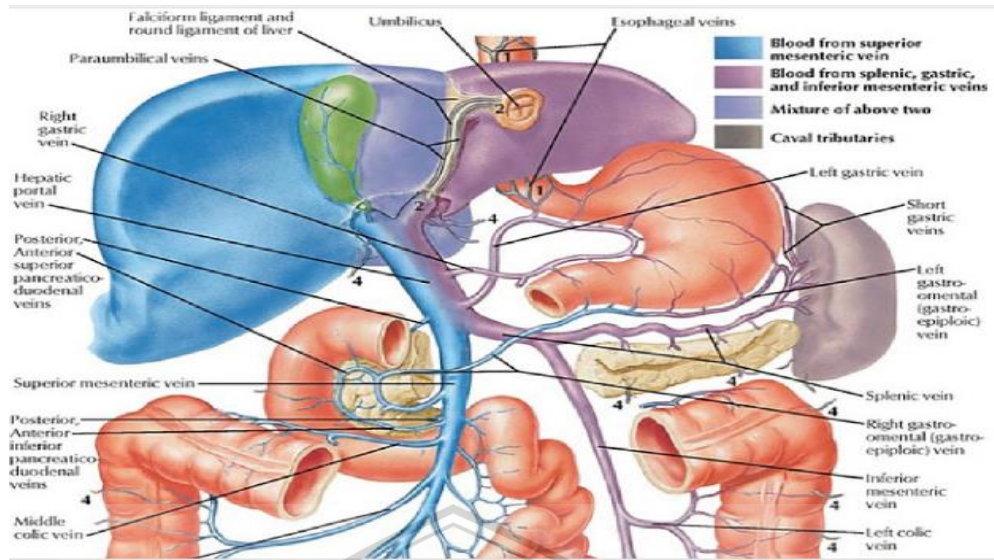
Sebagai organ metabolik utama tubuh, hepar memiliki berbagai fungsi diantaranya, penyaringan dan penyimpanan darah, metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon dan zat kimia asing, pembentukan empedu, penyimpanan vitamin dan besi, dan pembentukan faktor koagulasi (Guyton & Hall, 2016).



(Moore, *et al*, 2014)

Gambar 2.4
Anatomi Letak Hepar

Hepar menerima darah dari dua sumber yaitu arteri dan vena, pendarahan arterial dilakukan oleh arteri hepatica yang bercabang menjadi arteri hepatica *dextra* dan *sinistra* pada porta hepatica. Pendarahan vena dilakukan oleh vena porta hepatis yang membawa darah dari seluruh *traktus gastroinstestinal* yang berisi produk-produk *digestive*, kemudian darah akan masuk ke sinusoid hepar. Darah arteri dan vena kemudian bergabung dan masuk ke dalam sinusoid, kemudian masuk ke dalam vena sentral lalu ke vena hepatica dan berakhir di vena kava inferior (Netter, 2010).



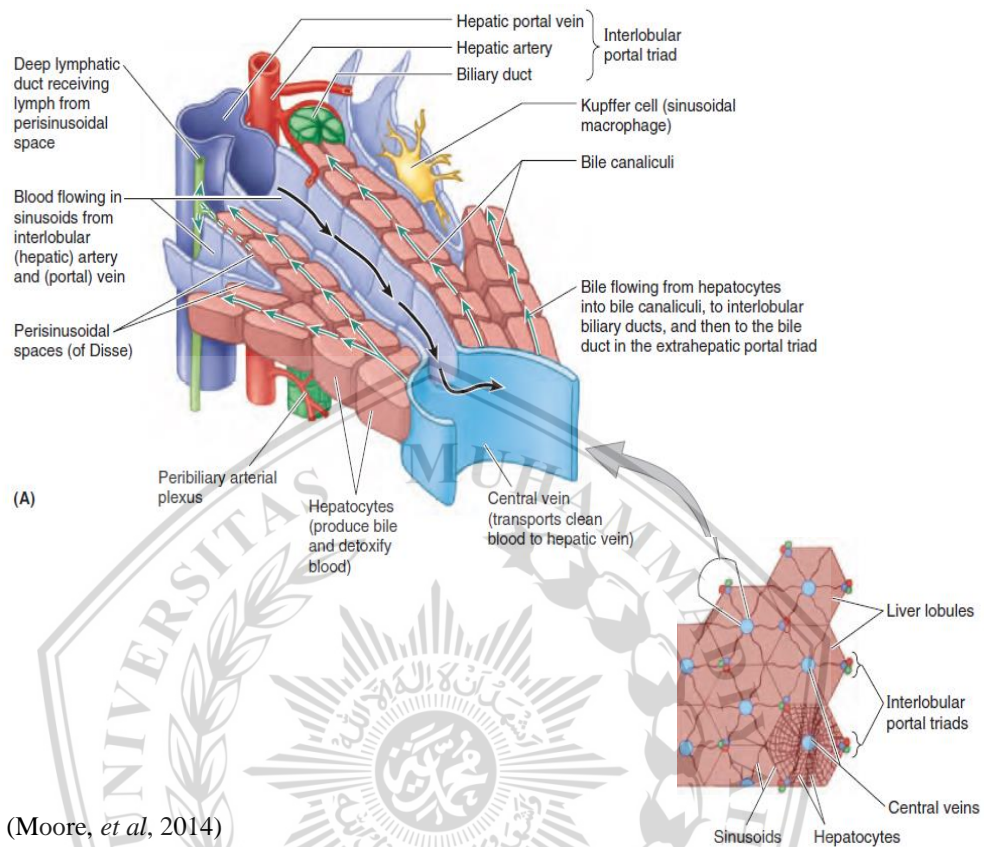
(Netter, 2010)

Gambar 2.5
Vaskularisasi Hepar

2.4.2 Histologi

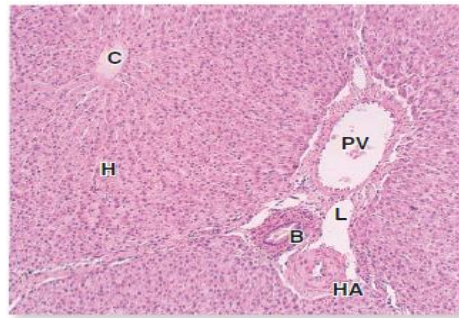
Secara histologis hepar terdiri dari mayoritas sel hati yang disebut hepatosit, dimana sel ini tersusun membentuk bentuk segi enam yang disebut sebagai lobulus. Setiap lobulus terdapat vena centralis dibagian tengah yang mendrainase darah ke vena hepatica. Tujuh puluh persen dari permukaan hepatosit mengarah ke sinusoid, dimana sinusoid berguna untuk memaksimalkan pertukaran antara darah dan sel. Bersamaan dengan vena porta akan didapatkan duktus biliaris dan percabangannya kanalikuli biliaris, yang menuju ke hepatosit, berfungsi sebagai saluran untuk meneruskan produk empedu yang dihasilkan oleh hepatosit menuju sistem pencernaan (Silverthorn, 2013). Lobulus hati terbentuk mengelilingi vena sentralis yang mengalir ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava, lobulus hati tersusun atas banyak lempengan hepatosit yang menyebar dari vena sentralis seperti jeruji roda,

diantara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris yang berada di septum interlobularis (Guyton & Hall, 2016).



Gambar 2.6
Struktur Hepar

Terdapat juga venula porta kecil dan arteriol hati di septum, yang menyuplai darah ke sinusoid-sinusoid yang bercabang diantara hepatosit. Selain hepatosit, sinusoid vena dilapisi oleh sel endotel kusus dan sel kupfer. Dibawah sel endotel sinusoid vena tepatnya diantara sel endotel dan sel hepar, terdapat ruang jaringan yang sempit, disebut ruang disse atau ruang perisinusoidal sehingga ketika ada kelebihan cairan didalam ruangan ini dapat dikeluarkan melalui aliran limfatik (Guyton & Hall, 2016).



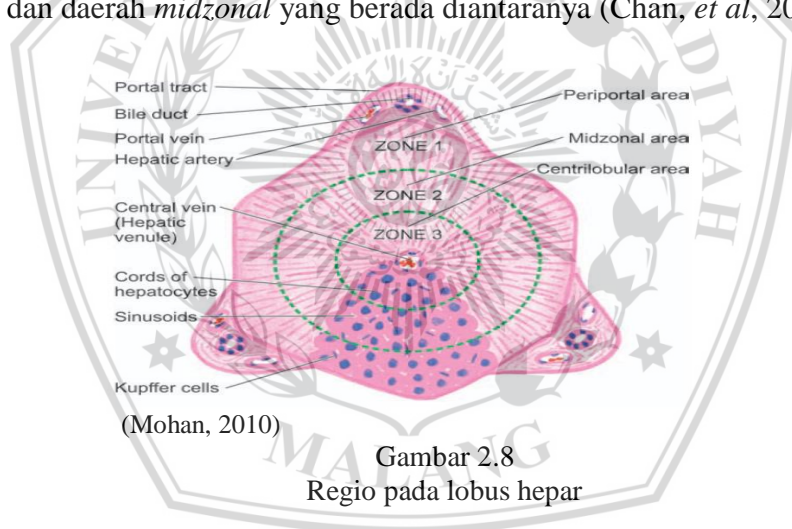
(Mescher, 2013).

Gambar 2.7

Histologi Hepar normal

Keterangan gambar 2.7 histologi hepar adalah, C= vena centralis, HA= arteri hepatis, H= lempengan hepatosit, B= bile duct, PV= vena porta, L= small lymphatic.

Lobus pada hepar umumnya berbentuk segi 6 atau heksagon yang dibagi menjadi tiga bagian atau regio, daerah *centrilobular* atau daerah perivenular yang berada di sekitar vena sentral, daerah *periportal* yang berada di sekitar saluran portal, dan daerah *midzonal* yang berada diantaranya (Chan, *et al*, 2014).



(Mohan, 2010)

Gambar 2.8

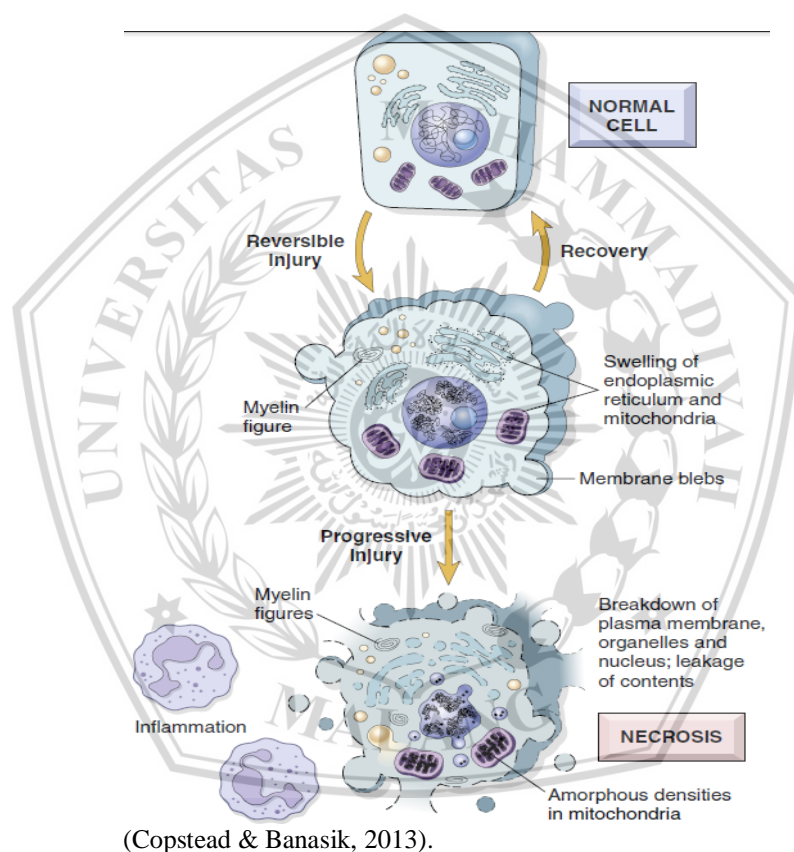
Regio pada lobus hepar

2.5 Histopatologi hepar

Hepatosit merupakan target utama jika terjadi kerusakan pada hati, karena kebanyakan hati terdiri dari hepatosit yang memiliki fungsi utama untuk metabolisme obat (Boyer, *et al*, 2012). Secara morfologis luka hati dapat terwujud dalam beberapa bentuk:

a. *Hydropic swelling*

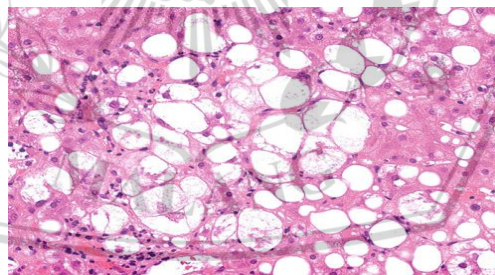
Perubahan vakuola yakni didapatkan hepatosit yang membesar dan membengkak (*hydropic swelling*), sehingga sitoplasmanya terlihat jelas. Pembengkakan ini merupakan respon umum terhadap kerusakan yang bersifat *reversible* dan akan kembali ketika penyebab disingkirkan, tetapi jika terpapar secara terus menerus dan dalam jangka waktu lama dapat menjadi nekrosis (Damjanov, 2009).



Gambar 2.9
Perubahan sel

Nama lain dari *hydropic swelling* adalah *cellular swelling*, *hydropic change*, *vacuolar degeneration*, dan *cellular edema*. Perubahan ini merupakan perubahan akut yang bersifat dapat kembali normal tapi dapat juga menjadi lebih parah (Copstead & Banasik, 2013). *Hydropic swelling* terjadi akibat penurunan pengaturan volume sel sehingga proses kontrol

konsentrasi ion di sitoplasma tidak berjalan dengan baik. Ada 3 komponen yang terlibat dalam pengaturan ini yakni membran plasma, pompa natrium yang ada di plasma membran dan suplai ATP. Kerusakan sel berpengaruh pada terjadinya peningkatan permeabilitas di membran plasma sehingga natrium yang masuk semakin banyak, akibatnya pompa natrium bekerja terlalu keras untuk mengeluarkan natrium agar ion intrasel tetap seimbang sehingga pompa natrium akan mengalami kerusakan, atau kerusakan sel menyebabkan gangguan pada pembentukan ATP sehingga energi yang dibutuhkan pompa natrium kurang. Hal ini menyebabkan kadar natrium di dalam sel meningkat sehingga menyebabkan peningkatan jumlah air untuk menyeimbangkan kondisi agar tetap isoosmotik tetapi akhirnya mengakibatkan pembengkakan sel. *Hydropic swelling* memiliki ciri khas yakni, sitoplasma membesar, dan pucat dan letak nuleus yang normal (Strayer & Rubin, 2014).



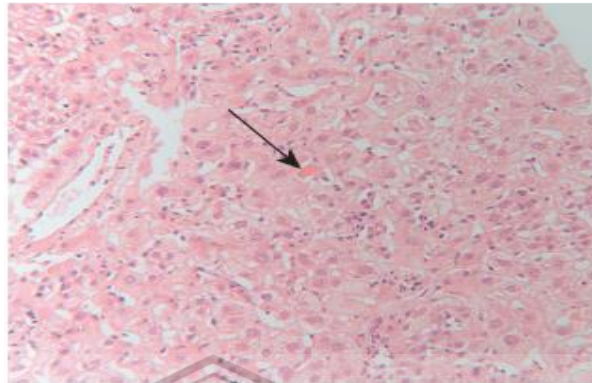
(Chan, *et al*, 2014).

Gambar 2.10
Hydropic swelling

b. Apoptosis

Apoptosis yakni didapatkan hepatosit yang apoptosis atau tampak membulat dan terlepas dari sel hati lainnya, berinti *pyknotik* yang akhirnya lenyap meninggalkan sitoplasma sehingga tersisa *round red body* juga dikenal dengan badan asidofilik. Apoptosis pada satu sel hati merupakan khas

didapat pada hepatitis virus atau bisa juga karena induksi penyakit hati lainnya (Damjanov, 2009)



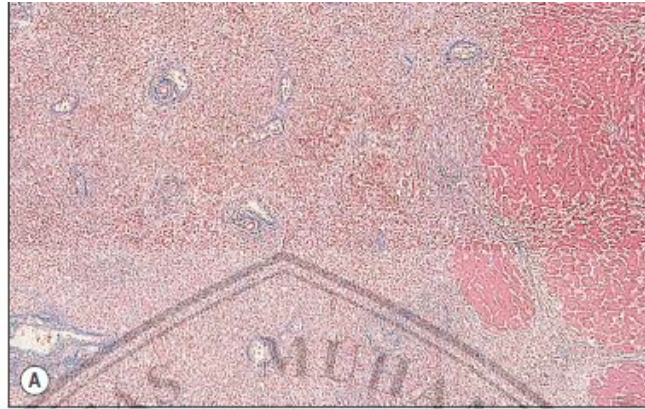
(Cross, 2013)

Gambar 2.11
Apoptosis (tanda panah)

c. Nekrosis

Nekrosis yakni didapatkan hepatosit yang cedera, bersifat *irreversible* akibat iskemia, toksin dan virus, khasnya melibatkan bagian-bagian asinus hati. Sudah bisa dalam mendeskripsikan nekrosis sebagai *focal* (acak) atau *zonal*, jika terbatas dalam satu dari tiga zonal pada asinus hati. Bentuk nekrosis yang paling sering ditemukan pada kerusakan hati karena iskemik misalnya karena syok hipotensi atau juga kerusakan hati karena toksik dikenal sebagai *centrilobular* nekrosis (Damjanov, 2009). Nekrosis memiliki *pathway* secara umum, karena iskemia dan karena toksin. Iskemia biasanya disebabkan oleh adanya obstruksi aliran darah sehingga jaringan kekurangan oksigen akibatnya ATP tidak dapat diproduksi secara aerob, akhirnya metabolisme yang terjadi tidak efisien karena secara anerob. Jika iskemi ini terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan kematian sel (Strayer & Rubin, 2014). Kerusakan sel akibat toksik dapat disebabkan oleh zat-zat kimia ataupun karena obat (Mohan, 2010). Kerusakan tersebut dapat

disebabkan oleh produksi ROS yang berlebihan kemudian ROS akan berikatan dengan lipid, protein dan atau DNA sehingga terjadi kematian sel yang salah satunya adalah nekrosis (Copstead & Banasik, 2013).



(Lewis & Kleiner, 2012)

Gambar 2.12

Multiacinar Nekrosis pada bagian kiri akibat isoniazid

2.6 *Drug induce liver injury (DILI)*

Mekanisme dari DILI berawal dari metabolisme obat yang terjadi di hati. Hati merupakan tempat metabolisme utama zat-zat asing di dalam tubuh. Obat dikonsumsi secara oral lalu diabsorpsi, beberapa zat tersebut utamanya akan mengalami metabolisme dan hasilnya akan di edarkan melalui aliran darah ke bagian lainnya untuk dikeluarkan (Boyer, *et al*, 2012). Peningkatan aktivitas enzim merubah bentuk obat menjadi sebuah metabolit reaktif, melalui fase 1 yakni terlibatnya enzim *cytochrome P450* dalam oksidasi, reduksi atau hidrolisis sehingga tubuh akan berusaha mendetoksifikasi dengan menurunkan aktivitas enzim melalui konjugasi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, atau glutathione, yang disebut juga sebagai fase 2, kemudian dilanjutkan pada fase 3 yaitu desposisi obat ke sirkulasi atau ke getah empedu. Pada peningkatan metabolit reaktif dapat menyebabkan kerusakan sel (Ramappa & Aithal, 2013). Mekanisme DILI sehingga terjadi kerusakan sel, dapat dibagi menjadi akibat dari toksin dan secara

idiosinkratik (berkaitan dengan masing-masing individu, seperti akibat reaksi hipersensitifitas, dan lain-lain). Contoh kerusakan sel akibat toksin adalah, nekrosis akibat pemberian asetaminofen sesuai dosis yang terbukti merusak sel secara langsung. Sedangkan idiosinkratik dibagi lagi menjadi termediasi secara imun dan non imun. Secara non-imun, obat-obatan yang dimetabolisme dapat merusak sel intraseluler yang didalamnya terdapat organel-organel seperti mitokondria, retikulum endoplasmik, dan lain-lain. Kerusakan intraseluler ini nantinya akan menyebabkan sensitisasi TNF α kemudian menyebabkan kematian sel (apoptosis), selain itu kerusakan intraseluler dapat berpengaruh terhadap keseimbangan prooksidan dan antioksidan sehingga menyebabkan stres intraseluler dan berlanjut pada kematian sel (nekrosis dan apoptosis). Kerusakan intraseluler juga dapat berpengaruh pada disfungsi sel tanpa menyebabkan kolestasis (Lewis & Kleiner, 2012). Kerusakan sel dapat mengganggu fungsi hati sehingga mengakibatkan perubahan ditandai dengan peningkatan serum ALT, AST, gamma-glutamyltransferase (GGT), dan kadar bilirubin, pada kerusakan hepatosit, sedangkan pada kegagalan hati akan didapatkan penurunan kadar albumin, peningkatan *prothombin time* dan juga peningkatan bilirubin (Underwood, 2013). Kerusakan intrasel secara detail dijelaskan salah satunya terjadi akibat kerusakan mitokondria sehingga proses pembentukan ATP di mitokondria terganggu dan berpengaruh pada kerusakan sel yang masih dapat kembali normal. Proses pembentukan ATP juga berpengaruh pada peningkatan ROS karena dengan mereduksi oksigen menjadi air (fosfolirasi oksidatif) yang dalam prosesnya, 5% oksigen dikonversikan menjadi *superoxide anion* (O_2^-). Peningkatan ROS berbahaya bagi sel karena dapat bereaksi dengan protein, DNA

atau lemak (stres oksidatif) sehingga menyebabkan kematian sel (Kumar, *et al*, 2016).

Proses lainnya berkaitan dengan reaksi imun yang dibagi atas dua jenis respon, *innate immune response* yang bersifat cepat dan memiliki fungsi sebagai efektor antigen non spesifik dan *adaptive immune response* yang terdiri dari antigen spesifik, misalkan limfosit T dan limfosit B. Komponen *innate immune response* adalah sel kupfer, sel dendritik, *natural killer cell* (NK cell), *natural killer T cell* (NKT cell) (Boyer, *et al*, 2012). Pada kerusakan hati karena antibiotik, ditemukan kematian sel-sel kupfer pada *innate immune response* dan melepaskan sitokin-sitokin yang akan menstimulasi munculnya *antigen presenting cell* (APC) (Ganapathy & Dharmapalan, 2011). Sitokin yang berperan antara lain adalah, TNF α , IL-1, IL-6, IL-10, dll (Boyer, *et al*, 2012).

Pada reaksi imun akibat DILI, APC terstimulasi langsung akibat zat metabolit reaktif yang jumlahnya meningkat kemudian berikatan dengan protein dan selanjutnya menstimulasi APC untuk mengaktifkan antigen spesifik, limfosit B akibat dari pengaktifan T helper yang juga menstimulus pengeluaran sel T sitotoksik. Sel T sitotoksik dan sel B limfosit inilah yang menyebabkan hepatotoksisitas (Ganapathy & Dharmapalan, 2011). Sehingga adanya ikatan metabolit reaktif dengan protein akan menyebabkan sel menjadi stres dan mengirimkan sinyal yang akhirnya mengaktifkan APC, kemudian APC tersebut akan berikatan dengan T-cell CD4⁺ kemudian mengaktifkan T-cell CD8⁺ yang akan menyebabkan kematian sel (Mak & Uetrecht, 2017). Dalam proses ikatan APC dengan Tcell CD4⁺ juga menghasilkan sitokin-sitokin yakni IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-16 dan pada ikatan APC dengan T-cell CD8⁺ juga

menghasilkan sitokin-sitokin yakni TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12 (Vora, 2007). IL-10 juga ditemukan sebagai anti-inflamasi pada ikatan APC dengan sel T CD8+ (Boyer, *et al*, 2012). Sehingga pada proses ikatan APC dengan T-cell sitotoksik menghasilkan sitokin pro-inflamasi yakni TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 (Vora, 2007), sedangkan anti-inflamasi berupa IL-10 (Boyer, *et al*, 2012).

Pada kerusakan hati, keparahan dan kerentangan dari jaringan bergantung pada keseimbangan zat-zat anti-inflamasi dan pro-inflamasi yang dikeluarkan sebagai hasil dari respon imun (Tajiri & Shimizu, 2014). Respon imunologi dan inflamasi ini dapat berpengaruh secara sistemik sehingga didapatkan perubahan-perubahan aktivitas biosintetik dari hati (Kumar, *et al*, 2016). Selain itu, yang merupakan respon utama sel terhadap adanya kerusakan adalah dengan regenerasi yaitu mengganti sel-sel yang rusak dengan sel-sel yang baru, terutama sel hati pada hewan percobaan yang menunjukkan dapat beregenerasi bahkan setelah dua pertiganya telah hilang. Pada apoptosis dan fokal nekrosis, regenerasi masih mudah terjadi, tetapi pada fibrosis dimana telah terjadi nekrosis ekstensif, terutama jika disertai peradangan yang persisten atau zat toksik, dengan regenerasi tidak dapat diperbaiki (Damjanov, 2009).

Kerusakan-kerusakan hati bisa disebabkan oleh karena virus, alkohol, genetik, autoimun, obstruksi biliaris, zat-zat kimia, dan obat. Kerusakan hati akibat obat dapat juga disebut dengan *drug induced liver injury* (DILI). DILI dibagi menjadi dua bentuk yakni prediktif dan tidak prediktif. DILI dengan bentuk prediktif akan terjadi jika individu terpapar dosis yang cukup, contohnya nekrosis sentribular koagulatif karena parasetamol dan ikterus kolestatik karena metil testosteron, atau obat lainnya yang secara intrinsik bersifat hepatotoksik. Sedangkan DILI tidak

prediktif atau disebut dengan *idiosyntatic drug reaction* mempengaruhi sebagian kecil pasien dan mungkin sudah dalam keadaan yang parah. DILI ini tidak disebabkan dosis obat, tetapi mungkin disebabkan karena faktor genetik yang berpengaruh pada metabolisme obatnya atau karena alergi obat, atau karena keduanya, contohnya ikterus kolestatik karena *augmentin* dan reaksi hepatitis karena *carbamazepine* (Cross, 2013). Berikut ini adalah gambar dimana penyakit hati akibat obat dibagi dalam presentasi akut dan kronisnya.

Tabel 2.4 Gambaran akut dan kronik pada penyakit hati karena obat

Penyebab penyakit hati	Akut	Kronik
Obat secara intrinsik	Efek toksik obat pada sel-sel hati menyebabkan nekrosis. Contoh: pemberian parasetamol berlebih.	Kerusakan subklinis yang kerusakannya ditampung secara pelan-pelan seiring dengan waktu contoh: metotreksat
Obat secara idiosinkratik	Reaksi alergi obat atau zat metabolitnya, jarang dan tidak bisa diprediksi, contohnya: antibiotik termasuk antituberkulosis, antiepilepsi, analgesik, antidepresan.	Tidak dapat diketahui, kronik inflamasi yang menetap ringan atau menginduksi hepatitis autoimun contohnya: metildopa.

(Cross, 2013)

2.7 Pewarnaan *Hematoxylin Eosin*

Pewarnaan yang digunakan secara rutin, terdiri dari zat warna *hematoxylin* dan *eosin*. Pada strukturnya, akan didapatkan sitoplasma yang berwarna merah bersifat asidofilik dan nukleus yang berwarna biru bersifat basofil dan eritrosit yang berwarna merah (Dettmeyer, 2011).

2.8 Tikus

Perilaku biologis tikus adalah merupakan hewan yang sangat sosial dan di alam liar tinggal di koloni besar yang terdiri dari 100 atau lebih. Tikus albino sensitif terhadap lampu, karena memiliki retina *amelanotic*, dan mungkin menderita kerusakan permanen jika terkena cahaya dengan tingkat di atas 150 lux

untuk waktu yang lama. Tikus mempunyai penciuman yang sangat tajam (Balitbang pertanian, 2016).

Menurut Scharmann dan Patterson-Kan, menempatkan hewan pengerat di laboratorium sesuai dengan lingkungannya akan mengoptimalkan kesejahteraan hewan dan merupakan hal penting yang perlu dipertimbangkan. Luas lantai kandang untuk sekelompok tikus dengan jumlah hingga lima ekor tikus dengan berat badan 250-300 gram adalah 1.500 cm² dan sebaiknya 1.800 cm². Banyaknya tikus dalam kelompok yang lebih besar harus dikurangi atau luas lantai kandang ditingkatkan. Ketinggian bagian atas kandang tikus dengan berat 250-300 gram adalah 22 cm dan Kandang tikus harus dibuat dari plastik (misalnya *polypropylene*, *polycarbonate*, *polysulphone*, *poly etherimide*) lantai dan dinding bak dengan wire mesh pada puncaknya kecuali kandang untuk tujuan khusus seperti kandang dengan filter pada bagian atas kandang atau berventilasi. Suhu ruangan kandang direkomendasikan berkisar antara 20-26⁰C dengan kelembaban udara berkisar 40-70% (Balitbang pertanian, 2016).

Pakan dan air minum harus disediakan secara *ad libitum*. Identifikasi hewan pada hewan dewasa sangat berguna dalam prosedur penelitian di laboratorium. Metode yang dipilih sebaiknya yang menggunakan metode non invasif. Jika diperlukan identifikasi dapat diberi di leher, kaki atau ekor. Cara memegang tikus harus tegas tapi tidak terlalu ketat karena hal ini akan menghambat respirasi hewan (Balitbang pertanian, 2016).



(Balitbang pertanian, 2016).

Gambar 2.13

Cara memegang tikus

Periode penanganan harian yang singkat akan mengurangi kecemasan pada tikus. Menggelitik tikus (pada leher dan perut) akan merangsang 50 vokalisasi kHz yang berhubungan dengan kesenangan dan kondisi emosional yang positif. Tikus tidak perlu dipuasakan sebelum anestesi karena tidak mempunyai kemampuan/ reflek muntah. Tikus dapat di anestesia dengan inhalasi gas atau obat suntik. Penggunaan gas inhalasia merupakan metode anestesia yang disukai (Balitbang pertanian, 2016).